

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Autoimun merupakan suatu respon imun terhadap antigen jaringan sendir yang terjadi akibat kegagalan mekanisme normal yang berperan untuk mempertahankan *self tolerance* atau dapat diartikan sebagai kegagalan pada toleransi imunitas sendiri. Penyakit autoimun terjadi ketika respon autoimun atau respon sistem kekebalan tubuh mengalami gangguan kemudian menyerang jaringan tubuh itu sendiri sehingga memunculkan kerusakan jaringan atau gangguan fisiologis, padahal seharusnya sistem imun hanya menyerang organisme atau zat-zat asing yang membahayakan tubuh (Robbins, 2007). Gangguan autoimun dapat dikelompokkan menjadi dua kategori berdasarkan organ yang diserang, yaitu organ tunggal dan sistemik. Organ tunggal berarti sistem imun menyerang satu organ tertentu, sedangkan yang sistemik artinya sistem imun menyerang beberapa organ atau sistem tubuh yang lebih luas (Robbins, 2007).

Arthritis reumatoid (AR) merupakan penyakit autoimun pada sendi yang menyebabkan kondisi peradangan atau inflamasi sendi kronis dan dapat mengenai lebih dari lima sendi (poliartritis). Selain itu dapat juga menyebabkan peradangan jaringan sekitar sendi, serta organ-organ lain dalam tubuh. AR merupakan salah satu contoh penyakit autoimun sistemik, karena mempengaruhi organ lain dalam tubuh (Pradana, 2012). Penyebab AR belum diketahui dengan pasti. Namun, terjadinya dikorelasikan dengan interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan lingkungan (Suarjana, 2009). AR menyebabkan perubahan morfologis yang luas, perubahan terberat terjadi pada persendian. Penyakit ini menyerang sendi, terutama sendi kecil pada tangan dan kaki, pergelangan kaki, lutut,

pergelangan tangan, siku dan bahu (Robbins, 2007). Sendi yang terserang akan membengkak, membesar dan segera terjadi kelainan bentuk. Jari-jari pada kedua tangan cenderung membengkok ke arah kelingking sehingga tendon pada jari-jari tangan bergeser dari tempatnya. Pembengkakan pergelangan tangan dapat mengakibatkan terjadinya *carpal tunnel syndrome* (Junaidi, 2006).

Menurut data WHO (2010) lebih dari 355 juta orang di dunia menderita AR. Itu berarti setiap enam orang di dunia, satu di antaranya adalah penyandang reumatoid arthritis. Prevalensi nyeri AR di Indonesia mencapai 23,6% hingga 31,3%. Wanita di atas 50 tahun prevalensinya meningkat hampir 5%. Faktor resiko dalam peningkatan terjadinya AR selain jenis kelamin perempuan, adanya riwayat keluarga, umur, paparan salisilat dan merokok. Obesitas juga merupakan faktor resiko (Symmons, 2006). Puncak terjadinya AR pada umur 20-45 tahun lalu pada usia di atas 60 tahun dan jarang dijumpai pada usia di bawah 40 tahun (*Indonesian Rheumatoid Association*, 2013).

Seseorang yang mengalami AR mengalami beberapa gejala berikut yakni nyeri, inflamasi, kekakuan sendi di pagi hari, hambatan gerak persendian, terbentuknya nodul-nodul pada kulit diatas sendi yang terkena, teraba lebih hangat dan bengkak (Santoso, 2003). Penyakit ini juga menyebabkan kerusakan sendi, dan gangguan fungsional kadang-kadang diikuti oleh kelelahan yang sangat hebat, anoreksia dan berat badan menurun (Rubenstein, 2003). Pada pasien reumatoidarthritis 90% keluhan utama adalah nyeri sendi atau kaku sendi (Turana, 2005). Hal ini dapat berlangsung satu sampai dua jam atau bahkan sepanjang hari. Kekakuan untuk waktu yang lama di pagi hari tersebut merupakan petunjuk bahwa seseorang mungkin memiliki AR, karena sedikit penyakit arthritis lainnya

yang menunjukkan gejala seperti ini (*American College of Rheumatology*, 2012).

Gangguan yang terjadi pada pasien RA lebih besar kemungkinannya untuk terjadi pada suatu waktu tertentu dalam kehidupan pasien. Kebanyakan penyakit AR berlangsung kronis yaitu sembuh dan kambuh kembali secara berulang-ulang sehingga menyebabkan kerusakan sendi secara menetap. Masalah yang disebabkan oleh penyakit AR tidak hanya berupa keterbatasan yang tampak jelas pada mobilitas dan aktivitas hidup sehari-hari tetapi juga efek sistemik yang tidak jelas yang dapat menimbulkan kegagalan organ. AR dapat mengakibatkan tidak mampu melakukan aktivitas sehari-hari seutuhnya (Gordon *et al.*, 2002).

Untuk membuat pasien AR dapat merasa lebih baik dan dapat memperbaiki kualitas hidup mereka, banyak upaya yang dapat dilakukan. Salah satunya adalah dengan cara memberikan terapi, baik itu terapi farmakologi maupun terapi non-farmakologi (Pollard *et al.*, 2005). Pemberian terapi pada pasien AR dilakukan untuk mengurangi nyeri sendi dan bengkak, meringankan kekakuan serta mencegah kerusakan sendi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Namun pengobatan AR yang dilakukan hanya untuk mengurangi dampak penyakit, tidak dapat memulihkan sepenuhnya. Selain memberikan pengobatan, dilakukan juga pengaturan pola hidup seperti istirahat, aktivitas fisik, perlindungan sendi, penggunaan metode panas atau dingin untuk mengurangi rasa sakit yang di derita. Pengobatan yang diberikan harus multi disipliner yang melibatkan dokter, fisioterapi, pasien dan anggota tim lainnya (British Columbia Guidelines, 2012).

Obat-obatan memainkan peran yang sangat penting dalam pengobatan AR. Pengobatan tunggal belum tentu bekerja untuk semua pasien, banyak orang dengan AR harus mengubah pengobatan setidaknya

sekali dalam seumur hidup. Pasien dengan diagnosis AR memulai pengobatan mereka dengan golongan obat DMARDs (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) seperti metotreksat (MTX), sulfasalazin dan leflunomid. Obat-obat ini tidak hanya meringankan gejala, tetapi juga memperlambat perkembangan penyakit. Seringkali dokter meresepkan DMARDs bersamaan dengan obat anti-inflamasi atau NSAID dan/atau kortikosteroid dosis rendah, untuk mengurangi pembengkakan, nyeri dan demam akibat nyeri yang timbul (*Arthritis Foundation*, 2008).

MTX merupakan suatu obat antimetabolit sintetis yang tergolong dalam kelompok obat DMARDs lini pertama untuk mengobati AR. MTX aktif untuk penyakit ini pada dosis yang jauh lebih rendah daripada yang dibutuhkan dalam pengobatan kanker (Katzung *et al.*, 2014). Mekanisme kerja dari metotreksat pada dosis rendah yang digunakan pada terapi AR berkaitan dengan metotreksat sebagai anti inflamasi (Katzung *et al.*, 2014). MTX yang masuk ke dalam tubuh, kemudian akan diserap ke dalam sel. MTX yang terserap kemudian akan dipecah menjadi adenosin. Dengan adanya penambahan jumlah adenosin melalui pemecahan MTX akan terjadi peningkatan jumlah adenosin di dalam sel. Adenosin merupakan senyawa endogen yang diproduksi oleh sel dan jaringan yang bertanggung jawab terhadap stres fisik ataupun yang diakibatkan oleh metabolit atau sebagai agen anti inflamasi (Limanto, 2012).

Namun MTX juga memiliki efek sekunder pada kemotaksis polimorfonukleus dan juga efek pada dihidrofolat reduktase (Katzung, 2014). Dihidrofolat reduktase adalah enzim yang berfungsi dalam mereduksi dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Tetrahidrofolat digunakan sebagai karier untuk membawa satu unit karbon dalam sintesis nukleotida purin dan timidilat, sehingga MTX berpengaruh pada sintesis DNA (Methotrexate, 2001). Jaringan – jaringan yang berproliferasi secara aktif

seperti sel kanker, sumsum tulang dan lain – lain sangat sensitif terhadap efek MTX (Methotrexate, 2000). Dengan demikian, pemakaian MTX sebagai terapi keganasan mempunyai efek samping yang cukup membahayakan yaitu terjadi penekanan pada proses hematopoiesis (proses pembentukandarah) (Tjay, 2002).

Hematopoeispada orang dewasa terjadi pada sumsum tulang, untuk kelangsungan proses hematopoiesis salah satu komponen yang diperlukan adalah sel induk hemopoetik. Sel induk hemopoetik merupakan sel-sel yang nantinya akan berkembang menjadi sel-sel darah, seperti eritrosit, lekosit, trombosit, dan juga beberapa sel dalam sumsum tulang. Leukosit dibentuk melalui proses leukopoesis (Mazza, 2002). Leukopoesis merupakan bagian dari proses hematopoiesis. Leukosit melindungi tubuh terhadap invasi benda asing, termasuk bakteri dan virus (Sloane, 2003) dan sebagai pengangkut, yaitu mengangkut/membawa zat lemak dari dinding usus melalui limpa terus ke pembuluh darah (Wiwik dan Haribowo, 2008). Mekanisme fagositosis dan pembentukan imunoglobulin juga diperankan oleh leukosit. Penurunan jumlah leukosit (leukopenia) menyebabkan pertahanan tubuh menjadi turun sehingga menjadi faktor predisposisi terhadap infeksi yang dapat mengancam kehidupan (Hoffbrand *et al.*, 2005).

Trombosit atau platelet bukan merupakan sel, melainkan pecahan granular sel, berbentuk piringan, dan tidak berinti. Trombosit adalah bagian terkecil dari unsur seluler sumsum tulang dan sangat penting peranannya dalam hemostasis dan pembekuan darah (Sherwood, 2001). Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respon hemostasis normal terhadap cedera vaskular. Tanpa trombosit, dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi. Sitotoksis sebagai sel efektor penyembuhan jaringan (Hoffbrand *et al.*, 2005).

Trombositopenia atau defisiensi trombosit, merupakan keadaan dimana trombosit dalam sistim sirkulasi jumlahnya dibawah normal (150.000-350.000/ μ l darah) (Guyton dan Hall, 2007). Trombositopenia disebabkan oleh beberapa hal antara lain adalah kegagalan produksi trombosit, peningkatan konsumsi trombosit, distribusi trombosit abnormal, dan kehilangan akibat dilusi. Penggunaan obat-obat tertentu juga dapat menyebabkan trombositopenia, salah satu penyebab adalah *Drug Induced Thrombocytopenia* (DIT) yang disebabkan oleh penggunaan MTX (Tan dan Rahardja, 2007; Setiabudy, 2007).

Dengan alasan yang telah dijelaskan tersebut, penting dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh penggunaan MTX terhadap jumlah leukosit dan trombosit pada pasien artritis reumatoid sehingga dapat mengantisipasi terjadinya efek samping penggunaan MTX di kemudian hari.

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh penggunaan MTX terhadap jumlah leukosit dan trombosit pada pasien AR?

1.3 Hipotesis Penelitian

Pengaruh penggunaan MTX untuk terapi AR dapat menurunkan jumlah leukosit dan trombosit pada pasien AR.

1.4 Tujuan Penelitian

Menganalisis pengaruh penggunaan MTX terhadap jumlah leukosit dan trombosit pada pasien AR.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah untuk :

- a) memberikan informasi ilmiah yang komprehensif tentang pengaruh pemberian metotreksat terhadap perubahan jumlah leukosit dan trombosit pada pasien artritis reumatoid.
- b) sarana evaluasi dan pengawasan p.eggunaan obat metotreksat pada pasien artritis reumatoid
- c) sebagai bahan masukan atau referensi bagi peneliti selanjutnya.
- d) meningkatkan kualitas asuhan, dan pelayanan kefarmasian kepada pasien.